

SKRIPSI

FEBRUARI 2021

**KARAKTERISTIK PENDERITA KARSINOMA NASOFARING
DI INDONESIA: LITERATURE REVIEW**



OLEH :

Nurwahidah Amir

C011171068

PEMBIMBING :

Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.K.L(K)

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT
UNTUK MENYELESAIKAN STUDI PADA
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**KARAKTERISTIK PENDERITA KARSINOMA NASOFARING
DI INDONESIA: LITERATURE REVIEW**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Nurwahidah Amir
C011171068

Pembimbing :

Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.K.L(K)

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
MAKASSAR**

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Departemen Ilmu Kesehatan
T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul:

**“KARAKTERISTIK PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI INDONEISA:
LITERATURE REVIEW”**

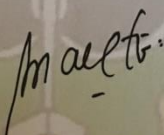
Hari/ Tanggal : Senin, 8 Februari 2021

Waktu : 08.00 Wita

Tempat : ZOOM (online)

Makassar, 8 Februari 2021

Mengetahui,



Dr.dr. Masyita Gaffar,Sp.T.H.T.K.L(K)

NIP. NIP. 19670927 199903 2 001

BAGIAN DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN T.H.T.K.L
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

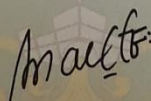
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**“KARAKTERISTIK PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI INDONEISA:
LITERATURE REVIEW”**

Makassar, 8 Februari 2021

Pembimbing,



Dr.dr. Masvita Gaffar.Sp.T.H.T.K.L(K)

NIP. 19670927 199903 2 001

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“KARAKTERISTIK PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI INDONEISA:
LITERATURE REVIEW”

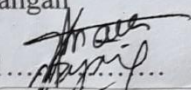
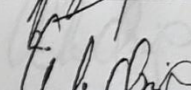
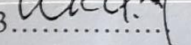
Disusun dan Diajukan Oleh:

Nurwahidah Amir

C011171068

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dr.dr. Masyita Gaffar,Sp.T.H.T.K.L(K)	Pambimbing	1... 
2.	Dr.dr.Muh.Fadjar Perkasa,Sp.T.H.T.K.L.(K)	Penguji 1	2... 
3.	Prof.dr.Abdul Kadir,Ph.D,Sp.T.H.T.K.L(K),M.Kes	Penguji 2	3... 

Mengetahui

Wakil Dekan

Bidang Akademik, Riset & Inovasi

Fakultas Kedokteran


Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi

Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes

NIP. 19671103 199802 1 0001


Dr. dr. Siti Rafiah, M. Si

NIP. 19680530 199703 2 0001

PANITIA SIDANG UJIAN

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Nurwahidah Amir
NIM : C011171068
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : **Karakteristik Penderita Karsinoma Nasofaring Di
Indoneisa: Literature Review**

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

KETUA TIM PENGUJI

M. Masyita

Dr.dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.K.L(K)

NIP. 19670927 199903 2 001

Penguji 1

Fajar

Dr.dr.Muh.Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.K.L.(K)

Penguji 2

Abdul Kadir

Prof.dr.Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K), M.Kes

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 8 Februari 2021

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurwahidah Amir
NIM : C011171068
Program Studi : Pendidikan Dokter

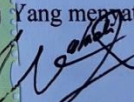
Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul "**Karakteristik Penderita Karsinoma Nasofaring di Indonesia: Literature Review**" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 8 Februari 2021



Yang menyatakan,


Nurwahidah Amir

C011171068

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas segala berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Karakteristik Penderita Karsinoma Nasofaring di Indonesia : Literature Review**”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Jurusan Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa pembuatan skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak selama penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. **Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.K.L(K)** selaku dosen pembimbing utama skripsi terima kasih atas ketersediaan dan kesabaran meluangkan waktunya memberikan bimbingan, petunjuk, dan saran kepada penulis mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.
2. **Prof. dr. Abdul Kadir, Ph. D, Sp.T.H.T.K.L(K)** dan **Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.K.L(K)** selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.
3. Kedua orang tua penulis, Ayah **Amir Madeaming** dan Ibu **Nursia Manjang** yang berkontribusi dalam penyelesaian skripsi ini dan tidak pernah berhenti mendoakan dan memotivasi penulis untuk menjadi seseorang yang bermanfaat bagi sesama serta sukses dunia akhirat.
4. **Nurul Azizah, Fitriani Taufik, Ade Fahirah** dan **Nurul Indah Sari** yang telah membantu, memberikan saran dan masukan dalam penulisan skripsi ini.
5. Teman-teman **Vitreous, Angkatan 2017** Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendukung dan memotivasi penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
6. Terakhir semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak terhindar dari berbagai kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan ke depannya. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu dan bernilai ibadah di hadapan Allah SWT.

Makassar, 8 Februari 2021

Nurwahidah Amir

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Anatomi Nasofaring.....	4
2.2 Histologi Nasofaring.....	6
2.3 Karsinoma Nasofaring.....	6
2.3.1 Definisi.....	6
2.3.2 Epidemiologi.....	6
2.3.3 Etiologi.....	7
2.3.3.1 Faktor Lingkungan.....	8
2.3.3.1 Faktor Genetik.....	9
2.3.3.1 Virus Epstein-Barr.....	9
2.3.4 Patogenensis.....	10
2.3.5 Histopatologi.....	11
2.3.6 Diagnosis.....	14
2.3.6.1 Gejala Klinis.....	14
2.3.6.2 Pemeriksaan Patologi.....	15
2.3.6.3 Pemeriksaan Nasofaring.....	15
2.3.6.4 Pemeriksaan Radiologi.....	16

2.3.6.5 Pemeriksaan Serologi	17
2.3.7 Stadium	19
2.3.8 Penatalaksanaan.....	21
2.3.8.1 Radioterapi.....	22
2.3.8.2 Kemoterapi.....	23
BAB III KERANGKA KONSEP.....	26
3.1 Kerangka Teori	26
3.2 Kerangka Konsep Penelitian.....	27
BAB IV METODE PENELITIAN.....	28
4.1 Jenis Penelitian	28
4.2 Strategi Pencarian Literatur	28
4.2.1 Protokol dan Registrasi	28
4.2.2 Database Pencarian.....	28
4.2.3 Kata Kunci	28
4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	29
4.4 Alur Penelitian	29
4.5 Seleksi Studi	30
4.6 Karakteristik Studi	31
BAB V PEMBAHASAN.....	37
5.1 Distribusi Berdasarkan Usia	37
5.2 Distribusi Berdasarkan Jenis Kelamin	37
5.3 Distribusi Berdasarkan Pekerjaan	37
5.4 Distribusi Berdasarkan Etiologi.....	38
5.4.1 Faktor Genetik.....	38
5.4.2 Faktor Lingkungan.....	38
5.5 Distribusi Berdasarkan Gejala Klinis.....	39
5.6 Distribusi Berdasarkan Tipe Histopatologi	40
5.7 Distribusi Berdasarkan Stadium	41
BAB VI PENUTUP.....	42
6.1 Kesimpulan.....	42
6.2 Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	43
LAMPIRAN.....	47

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Stadium Karsinoma Nasofaring.....	19
Tabel 2.2 Stadium Karsinoma Nasofaring.....	20
Tabel 4.1 Hasil Pencarian Studi Karakteristik Penderita KNF.....	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Anatomi Nasofaring.....	4
Gambar 2.2	Pembuluh Darah Nasofaring.....	5
Gambar 2.3	Sel Epitel Transisional.....	6
Gambar 2.4	Patogenesis Karsinoma Nasofaring.....	11
Gambar 2.5	Karsinoma nasofaring tipe <i>keratinizing squamous cell carcinoma</i> disertai gambaran <i>intercellular bridges</i> (panah kuning) dan gambaran keratinisasi.....	12
Gambar 2.6	Gambaran histologi karsinoma nasofaring tidak berdiferensiasi.....	13
Gambar 2.7	Gambaran nasofaringoskopi menunjukkan adanya massa pada atap nasofaring.....	16
Gambar 4.1	Alur Penulisan <i>Literature Review</i>	29
Gambar 4.2	Alur Prisma dari Hasil Penyaringan Studi Karakteristik Penderita KNF.....	30

Nurwahidah Amir

Dr.dr. Masyita Gaffar,Sp.T.H.T.K.L(K)

CHARACTERISTICS OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS IN INDONESIA: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Background : Nasopharyngeal carcinoma is a malignancy that appears in the nasopharynx. In Indonesia, NPC is the 4th most malignancy after breast cancer, cervical cancer and lung cancer. Based on GLOBOCAN 2012, 87,000 new cases of nasopharynx appear each year (with 61,000 new cases occurring in men and 26,000 new cases in women) 51,000 deaths from NPC (36,000 in men, and 15,000 in women). Several epidemiological studies from various countries have shown an association of genetic susceptibility, Epstein Barr virus, and environmental risk factors with the incidence of NPC. Alcohol, tobacco, salted or preserved foods, and exposure to chemicals in the workplace are thought to be risk factors for nasopharyngeal carcinoma. In the early stages of nasopharyngeal carcinoma, the initial symptoms resemble an upper respiratory tract infection, such as rhinitis or sinusitis. As for the advanced stage, when there is a lump in the neck, hearing loss, tinnitus, progressive nasal obstruction / epistaxis, headache, post nasal drip mixed with blood, nervous disorders, or distant metastases.

Purpose : The purpose of this literature review is to determine the characteristics of patients with nasopharyngeal carcinoma in Indonesia.

Methods : In this literature, study searches are carried out using keywords according to the topic, then filtering is carried out using predetermined criteria.

Results : From 1797 studies, there were 11 studies that met the inclusion criteria and were designated as reviews published through PUBMED and Google Scholar to identify the characteristics of patients with nasopharyngeal carcinoma in Indonesia.

Conclusion : Based on a review of literature reviews from several journals, the results show that the characteristics of patients with nasopharyngeal carcinoma in Indonesia can be seen from the distribution of incidence of sufferers based on the most common ones, namely at productive age (15-64 years), based on gender which occurs more often in males. , based on work, namely active workers such as farmers, private employees and traders, it can also be based on etiology, namely from genetic factors and environmental factors (smoking and consuming salted fish), based on clinical symptoms with the most common complaints being neck lumps accompanied by hearing loss and nasal disorders. Another characteristic that can be seen in patients with nasopharyngeal carcinoma is the histopathological type that is most commonly found in the form of Nonkeratinizing Cell Carcinoma - Undifferentiated Subtype and the stage of NPC patients which is more often found at stage IV.

Keywords : *Characteristics, Risk Factors, Nasopharyngeal Carcinoma, Indonesia*

Nurwahidah Amir

Dr.dr. Masyita Gaffar,Sp.T.H.T.K.L(K)

**KARAKTERISTIK PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DI INDONESIA :
LITERATURE REVIEW**

ABSTRAK

Latar Belakang : Karsinoma Nasofaring merupakan keganasan yang muncul pada daerah nasofaring. Di Indonesia, KNF merupakan keganasan terbanyak ke-4 setelah kanker payudara, kanker leher rahim, dan kanker paru. Berdasarkan GLOBOCAN 2012, 87.000 kasus baru nasofaring muncul setiap tahunnya (dengan 61.000 kasus baru terjadi pada laki-laki dan 26.000 kasus baru pada perempuan) 51.000 kematian akibat KNF (36.000 pada laki-laki, dan 15.000 pada perempuan). Beberapa studi epidemiologi dari berbagai negara menunjukkan adanya hubungan kerentanan genetik, virus *Epstein Barr*, dan faktor risiko dari lingkungan dengan kejadian KNF. Alkohol, tembakau, makanan yang diasinkan atau diawetkan, serta paparan bahan kimia di tempat pekerjaan diduga menjadi salah satu faktor risiko terjadinya karsinoma nasofaring. Pada stadium awal karsinoma nasofaring, gejala awalnya menyerupai infeksi saluran pernafasan atas, seperti rinitis atau sinusitis. Adapun pada stadium lanjut saat sudah muncul benjolan pada leher, gangguan pendengaran, tinitus, sumbatan hidung yang progresif/epistaksis, sakit kepala, post nasal drip bercampur darah, gangguan saraf, atau metastasis jauh.

Tujuan : Tujuan dari *literature review* ini adalah untuk mengetahui karakteristik penderita karsinoma nasofaring di Indonesia.

Metode : Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci sesuai topik, kemudian dilakukan penyaringan dengan kriteria yang telah ditentukan.

Hasil : Dari 1797 studi diperoleh 11 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan ditetapkan sebagai tinjauan yang dipublikasikan melalui PUBMED dan Google Scholar untuk mengidentifikasi karakteristik penderita karsinoma nasofaring di Indonesia.

Kesimpulan : Berdasarkan tinjauan literature review dari beberapa jurnal didapatkan hasil bahwa karakteristik penderita karsinoma nasofaring di Indonesia dapat dilihat dari distribusi kejadian penderita berdasarkan yang paling banyak terjadi yaitu pada usia produktif (15-64 tahun), berdasarkan jenis kelamin di mana lebih sering terjadi pada laki-laki, berdasarkan pekerjaan yaitu pekerja aktif seperti petani, pegawai swasta dan pedagang, dapat pula berdasarkan etiologi yaitu dari faktor genetik dan faktor lingkungan (merokok dan mengkonsumsi ikan asin), berdasarkan gejala klinis dengan keluhan utama yang paling banyak adalah benjolan pada leher disertai gangguan pendengaran dan gangguan pada hidung. Karakteristik lain yang dapat dilihat pada penderita karsinoma nasofaring adalah tipe histopatologi yang paling banyak ditemui berupa Nonkeratinizing Cell Carcinoma - Undifferentiated Subtype dan stadium penderita KNF yang lebih sering ditemukan pada stadium IV.

Kata Kunci : *Karakteristik, Faktor Risiko, Karsinoma Nasofaring, Indonesia*

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang muncul pada daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung). Karsinoma ini terbanyak merupakan keganasan tipe sel skuamosa (Kemenkes, 2017). Karsinoma nasofaring menempati urutan ke-24 dari jenis kanker tersering di seluruh dunia dengan prevalensi kurang dari 1/100.000. Data berdasarkan Global Cancer Statistics (Jemal, 2011) diperkirakan jumlah insiden KNF sekitar 84.400 dengan angka kematian mencapai 51.600 di tahun 2008 yang mewakili sekitar 0.7% beban kanker secara global (Faiza, 2016; Faisal 2012). Di Indonesia, KNF merupakan keganasan terbanyak ke-4 setelah kanker payudara, kanker leher rahim, dan kanker paru. Berdasarkan GLOBOCAN 2012, 87.000 kasus baru nasofaring muncul setiap tahunnya (dengan 61.000 kasus baru terjadi pada laki-laki dan 26.000 kasus baru pada perempuan) 51.000 kematian akibat KNF (36.000 pada laki-laki, dan 15.000 pada perempuan) (Kemenkes, 2015).

Data kanker Indonesia menunjukkan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo jumlah kasus KNF pada tahun 2011-2012 sebanyak 719 kasus dan meningkat pada tahun 2013-2014 menjadi 794 kasus. Angka insidensi KNF di Indonesia tergolong tinggi, yaitu sekurang-kurangnya 5.7 pada laki-laki dan 1.9 pada perempuan per 100.000 jiwa bila dibandingkan dengan angka insidensi dunia yaitu 1,9 pada laki-laki dan 0,8 pada perempuan. KNF dapat terjadi pada setiap usia, namun sangat jarang dijumpai penderita di bawah usia 20 tahun dan usia terbanyak antara 45–54 tahun (Maubere, 2014; Wafa, 2015; Faisal, 2012).

Penyebab KNF sampai saat ini belum diketahui pasti. Akan tetapi, beberapa studi epidemiologi dari berbagai negara menunjukkan adanya hubungan kerentanan genetik, virus *Epstein Barr*, dan faktor risiko dari lingkungan dengan kejadian KNF. Alkohol, tembakau, makanan yang diasinkan atau diawetkan, serta paparan bahan kimia di tempat pekerjaan diduga menjadi salah satu faktor risiko terjadinya karsinoma nasofaring (Sudiono, 2013). Data dari bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas tahun 2006-2008 didapatkan sebanyak 45 kasus KNF di Sumatera Barat, dengan tipe terbanyak adalah *Nonkeratinizing Carcinoma (Undifferentiated subtype)* (Faiza, 2016).

Gejala yang timbul pada karsinoma nasofaring biasanya berhubungan dengan letak tumor, penyebaran, dan stadiumnya (Dewi, 2010). Stadium awal karsinoma nasofaring sulit didiagnosis secara klinis karena lokasinya yang tersembunyi pada nasofaring dan karena gejala awalnya menyerupai infeksi saluran pernafasan atas, seperti rinitis atau sinusitis.

Penderita biasanya datang pada stadium lanjut saat sudah muncul benjolan pada leher, gangguan pendengaran, tinitus, sumbatan hidung yang progresif/epistaksis, sakit kepala, post nasal drip bercampur darah, gangguan saraf, atau metastasis jauh (Rahman, 2014; Artha, 2017).

Melihat peningkatan kasus karsinoma nasofaring di Indonesia tiap tahunnya, serta gejala dini yang sering luput dari perhatian dan menyebabkan sebagian besar penderita datang ketika sudah terdapat benjolan di leher, umumnya stadium lanjut menarik perhatian penulis untuk mengetahui “Karakteristik Penderita Karsinoma Nasofaring di Indonesia” melalui kajian literatur.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

“Bagaimanakah karakteristik penderita karsinoma nasofaring di Indonesia?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik penderita karsinoma nasofaring di Indonesia.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan Khusus dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui distribusi kejadian penderita karsinoma nasofaring berdasarkan usia.
2. Untuk mengetahui distribusi kejadian penderita karsinoma nasofaring berdasarkan jenis kelamin.
3. Untuk mengetahui distribusi kejadian penderita karsinoma nasofaring berdasarkan pekerjaan.
4. Untuk mengetahui distribusi kejadian penderita karsinoma nasofaring berdasarkan gejala klinis.
5. Untuk mengetahui distribusi kejadian penderita karsinoma nasofaring berdasarkan faktor risiko.
6. Untuk mengetahui distribusi kejadian penderita karsinoma nasofaring berdasarkan klasifikasi histopatologi.
7. Untuk mengetahui distribusi kejadian penderita karsinoma nasofaring berdasarkan stadium.

1.4 Manfaat Penelitian

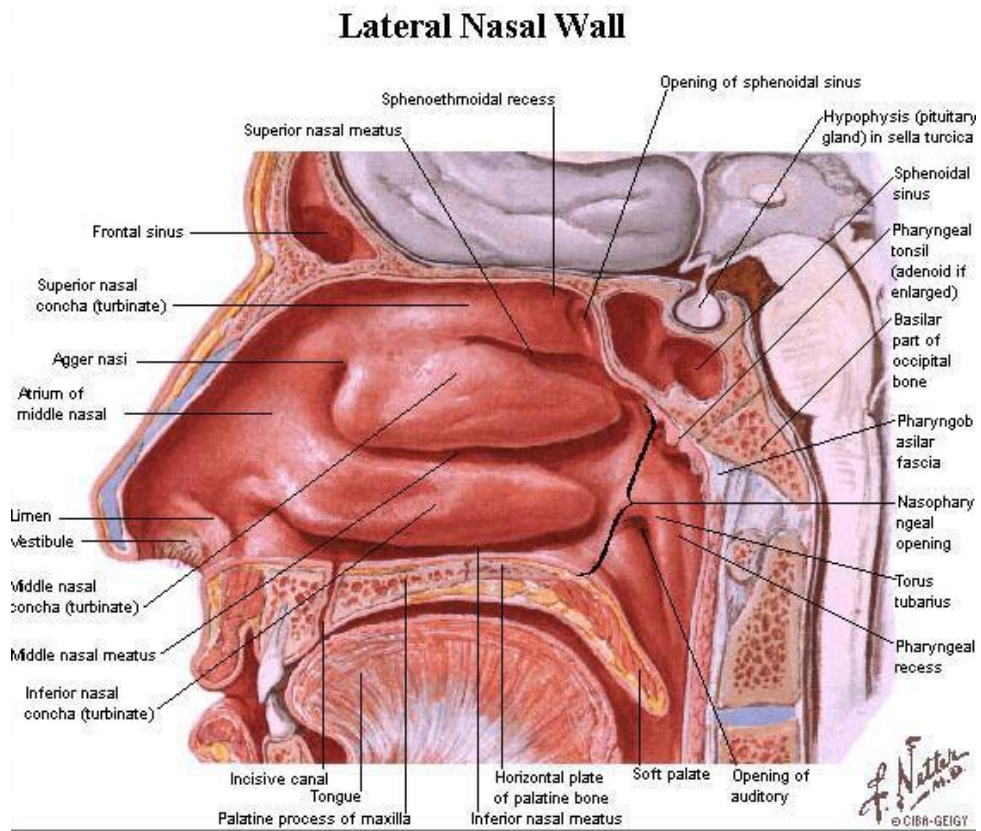
1. Memberikan informasi ilmiah terkait karakteristik karsinoma nasofaring di Indonesia kepada pembaca.
2. Memberikan informasi mengenai karakteristik karsinoma nasofaring kepada masyarakat sehingga dapat membantu dalam upaya edukasi dan pencegahan penyakit.
3. Sebagai sarana bagi penulis untuk meningkatkan pengetahuan dalam penerapan ilmu yang diperoleh selama mengikuti pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Diharapkan penelitian ini dapat menambah pengalaman dan wawasan penulis dalam membuat suatu karya ilmiah.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Nasofaring

Nasofaring adalah bagian dari faring yang terletak di atas langit-langit lunak, dan memiliki dinding anterior, posterior dan lateral. Nasofaring berbentuk trapezoid dengan ukuran tinggi 4 cm, lebar 4 cm dan anteroposterior 3 cm. Dinding anterior nasofaring dilubangi oleh nares posterior (koana). Dinding posterior berupa lengkungan yang meliputi atap nasofaring, begitu juga bagian posterior dasar tengkorak. Dinding posterior meluas ke inferior dan pada tingkat proyeksi horizontal dari langit-langit lunak, berlanjut ke inferior sebagai dinding posterior orofaring. Dinding anterior dan posterior dihubungkan oleh dinding lateral ke tuba eustachius (Harahap, 2009; Tambunan, 2016).

Gambar 2.1 Anatomi Nasofaring (Netter, 2011)

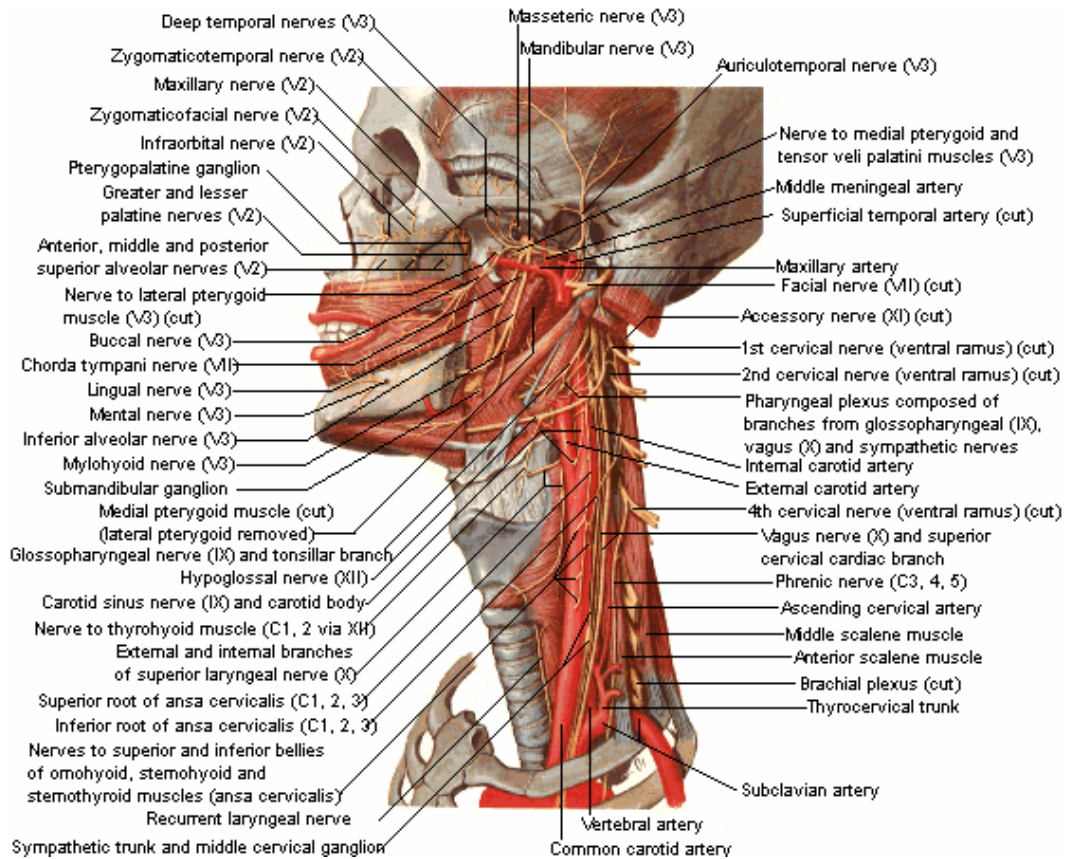


Pada dinding lateral nasofaring terdapat orifisium tuba eustachius. Orifisium ini dibatasi di bagian superior dan posterior oleh torus tubarius. Hal ini mengakibatkan penyebaran tumor ke lateral akan menyumbat orifisium tuba eustachius dan akan mengganggu pendengaran. Bagian posterosuperior dari torus tubarius terdapat fossa Rosenmuller yang merupakan lokasi tersering terjadinya karsinoma nasofaring. Pada

atap sering dijumpai lipatan-lipatan mukosa yang dibentuk oleh jaringan lunak sub mukosa pada bagian superior dari nasofaring (Hasselt, 1999; Tambunan, 2016).

Suplai darah nasofaring berasal dari cabang arteri karotis eksternal, sedangkan drainase vena adalah melalui pleksus faring ke vena jugular internal. Persarafan nasofaring berasal dari cabang saraf kranial V2, IX, dan X, serta saraf simpatik (Shah, 2001).

Gambar 2.2 Pembuluh Darah Nasofaring (Netter, 2011)

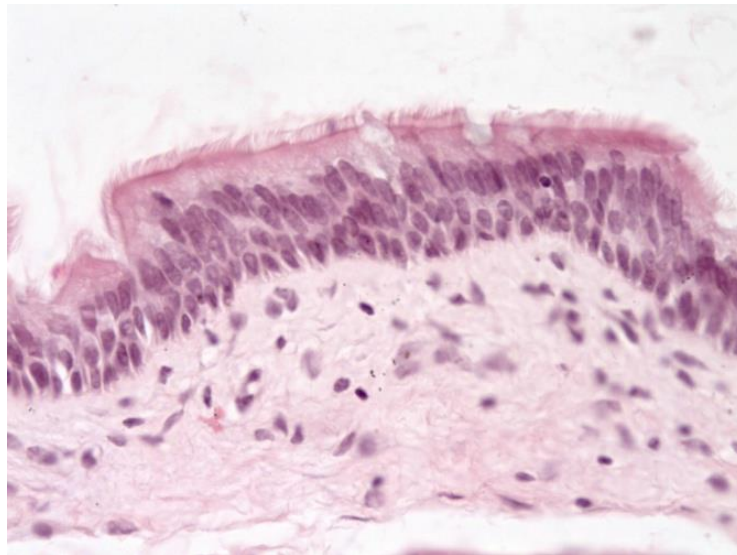


Nasofaring memiliki banyak jaringan limfatik dan saluran getah bening sehingga dapat mempermudah dan mempercepat terjadinya metastasis. Kelenjar getah bening eselon pertama berada di ruang parafaring dan retrofaring, dimana terdapat kelenjar getah bening yang berpasangan, yang dinamakan Rouviere node. Drainase ke daerah jugular dapat melalui kelenjar getah bening parafaring atau melalui saluran langsung. Sedangkan di bagian segitiga posterior terdapat jalur langsung terpisah yang mengarah ke kelenjar getah bening di tulang belakang. Drainase lebih lanjut dapat terjadi ke leher bagian kontralateral, ke bagian servikal, kemudian ke kelenjar getah bening di supraklavikula (Shah, 2001).

2.2 Histologi Nasofaring

Mukosa nasofaring dilapisi oleh epitel bersilia *respiratory type*. Setelah 10 tahun kehidupan, epitel secara lambat laun bertransformasi menjadi epitel *nonkeratinizing squamous*, kecuali pada beberapa area (*transition zone*). Mukosa membentuk invaginasi membentuk kript. Stroma kaya dengan jaringan limfoid dan terkadang dijumpai jaringan limfoid yang reaktif. Epitel permukaan dan kript sering diinfiltrasi oleh sel radang limfosit dan bisa merusak epitel membentuk *reticulated pattern*. Kelenjar seromucinous dapat juga dijumpai, tetapi tidak sebanyak yang terdapat pada rongga hidung (Santoso, 2012).

Gambar 2.3 Sel Epitel Transisional (Santoso, 2012)



2.3 Karsinoma Nasofaring

2.3.1 Definisi

Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang muncul pada daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung). Karsinoma ini terbanyak merupakan keganasan tipe sel skuamosa (Kemenkes, 2017).

2.3.2 Epidemiologi

Data berdasarkan Global Cancer Statistics (Jemal, 2011) diperkirakan jumlah insiden KNF sekitar 84.400 dengan angka kematian mencapai 51.600 di tahun 2008 yang mewakili sekitar 0.7% beban kanker secara global. KNF menempati urutan ke-24 dari jenis kanker tersering di seluruh dunia dengan prevalensi kurang dari 1/100.000. Insiden KNF tertinggi di dunia dijumpai pada penduduk daratan Cina bagian selatan, khususnya suku Kanton di provinsi Guang Dong dan daerah Guangxi

dengan angka mencapai lebih dari 50 per 100.000 penduduk pertahun. Berdasarkan data registrasi kanker berbasis rumah sakit di RS Kanker Dharmais tahun 2003-2007 didapatkan bahwa KNF berada diperingkat ketiga setelah karsinoma mammae dan serviks, sementara untuk kanker terbanyak pada pria, KNF berada diperingkat pertama dan pada wanita berada diperingkat kelima. Ras Mongoloid merupakan faktor dominan timbulnya karsinoma nasofaring, sehingga sering terjadi pada penduduk Cina bagian selatan, Hongkong, Vietnam, Thailand, Malaysia, Singapura, dan Indonesia. Di Indonesia, KNF merupakan keganasan terbanyak ke-4 setelah kanker payudara, kanker leher rahim, dan kanker paru. Berdasarkan GLOBOCAN 2012, 87.000 kasus baru nasofaring muncul setiap tahunnya (dengan 61.000 kasus baru terjadi pada laki-laki dan 26.000 kasus baru pada perempuan) 51.000 kematian akibat KNF (36.000 pada laki-laki, dan 15.000 pada perempuan). Daerah dengan tingkat insiden sedang di Asia Tenggara dapat ditemui di Singapura (15/100.000), Malaysia (9.7/100.000), Vietnam (7.5/100.000), Taiwan (7/100.000), dan Filipina (6.4/100.000). Trend ini juga terlihat di Afrika, termasuk Kenya (5.4/100.000) dan negara-negara di bagian Utara seperti Aljazair, Moroko, dan Tunisia (Faiza, 2016; Kemenkes, 2015; Faisal, 2012).

Insiden pada penduduk dengan kondisi sosial ekonomi kurang baik sekitar 6.2/100.000 atau sekitar 12.000 kasus baru per tahun. Data kanker Indonesia menunjukkan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo jumlah kasus KNF pada tahun 2011-2012 sebanyak 719 kasus dan meningkat pada tahun 2013-2014 menjadi 794 kasus. Angka insidensi KNF di Indonesia tergolong tinggi, yaitu sekurang-kurangnya 5.7 pada laki-laki dan 1.9 pada perempuan per 100.000 jiwa bila dibandingkan dengan angka insidensi dunia yaitu 1,9 pada laki-laki dan 0,8 pada perempuan. KNF dapat terjadi pada setiap usia, namun sangat jarang dijumpai penderita di bawah usia 20 tahun dan usia terbanyak antara 45–54 tahun (Maubere, 2014; Wafa, 2015; Faisal, 2012).

2.3.3 Etiologi

Secara umum, faktor resiko yang menyebabkan kanker dibagi menjadi dua, yaitu faktor eksternal dan faktor internal. Faktor eksternal merupakan faktor di luar tubuh yang mempengaruhi atau mendorong pembentukan kanker. Sedangkan faktor internal adalah faktor yang berasal dari dalam tubuh. Faktor eksternal penyebab kanker antara lain dalam bahan kimia dan radiasi. Faktor eksternal tersebut sering disebut dengan istilah zat karsinogen. Faktor internal penyebab kanker antara lain

adalah virus dan kondisi-kondisi tertentu di dalam tubuh, seperti lemahnya sistem imun tubuh dan kondisi genetik yang membuat tubuh rentan terhadap beberapa jenis kanker (Widiono, 2016)

2.3.3.1 Faktor Lingkungan

Pada awal tahun 1970, Ho menyatakan bahwa konsumsi ikan asin yang merupakan makanan tradisional orang Kanton, Cina bagian selatan mungkin menjadi kausa tingginya insidensi KNF di daerah ini. Beberapa studi lain menguatkan hipotesis ini dengan menemukan konsumsi ikan asin yang diawetkan di Guangdong dan Guangxi, Cina bagian selatan berpengaruh kuat pada risiko KNF. Hasil yang konsisten juga ditunjukkan pada masyarakat Tianjin dan Shanghai. Hal ini ditunjukkan dengan lebih tingginya risiko relatif KNF terkait dengan konsumsi ikan asin harian dibanding dengan konsumsi mingguan (1,8-7,5/100.000:1,4-3,2/100.000). Selain ikan asin, paparan terhadap makanan yang diawetkan lain seperti pasta udang, fermentasi kacang kedelai, telur asin, dan jenis sayuran mengandung garam lain meningkatkan risiko KNF pada orang Cina. Hasil yang sama juga ditunjukkan pada peningkatan risiko KNF pada orang Arab di negara-negara Maghrebian. Hal ini diakibatkan oleh adanya kandungan nitrosamin dalam bahan-bahan tersebut yang menginduksi perkembangan tumor di rongga hidung dan nasofaring pada studi eksperimental. Selain itu, bahan-bahan tersebut juga mengandung bakteri mutagen, genotoksin direk, dan substansi yang mengaktivasi VEB yang berkontribusi pada KNF. Kebiasaan makan termasuk minum jamu, merokok, dan minum alkohol serta kebersihan lingkungan yang buruk diduga dapat meningkatkan risiko terkena KNF. Sejumlah makanan dan tanaman obat, baik yang tradisional (jamu) ataupun yang berasal dari Cina (*Chinese herbal medicine*) dan minyak untuk hidung ternyata mengandung *ester forbol* dan *N-butyric acid* yang selain dapat bertindak sebagai *EBV inducer*, juga mutagenik. Semacam teh dari Cina dan Tunisia dapat merupakan bahan karsinogenik. Selain menyebabkan iritasi menahun pada tenggorok (nasofaringitis kronik), makanan panas atau pedas dan asap pembakaran hio diduga dapat mengaktifkan virus EB (Friborg, 2007; Dewi, 2010).

2.3.3.2 Faktor Genetik

Karsinoma nasofaring memang tidak termasuk dalam tumor genetik. Namun kerentanan terhadap kasus ini terhadap kelompok masyarakat tertentu relatif lebih menonjol dan memiliki agregasi keluarga. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa gen HLA (Human Leukocyte Antigen) serta gen pengkode enzim sitokrom p4502E (CYP2E1) adalah gen yang rentan terhadap karsinoma nasofaring. Pasien dengan karsinoma nasofaring di Cina berasal dari sub populasi dengan genetik yang khas. Hingga kini HLA adalah satu-satunya sistem genetik yang memiliki hubungan yang erat dengan kanker ini. Lokus HLA yang menyebabkan karsinoma nasofaring adalah lokus HLA-A, B, dan DR yang terletak pada rantai pendek kromosom 6. Penelitian di Medan didapati bahwa frekwensi alel gen yang paling tinggi pada penderita karsinoma nasofaring adalah gen HLA-DRB1*12 dan HLA-DQB*0301 dimana alel gen yang paling berpotensi menyebabkan timbulnya karsinoma nasofaring pada suku Batak adalah alel gen HLA-DRB1*08 (Prakoso, 2014)

2.3.3.3 Virus Epstein-Barr

Epstein-Barr virus merupakan virus herpes yang berada di mana-mana dan yang menginfeksi lebih dari 90% populasi dewasa di dunia. Infeksi primer EBV umumnya terjadi pada awal kehidupan dan asimtomatik (Sudiono, 2013).

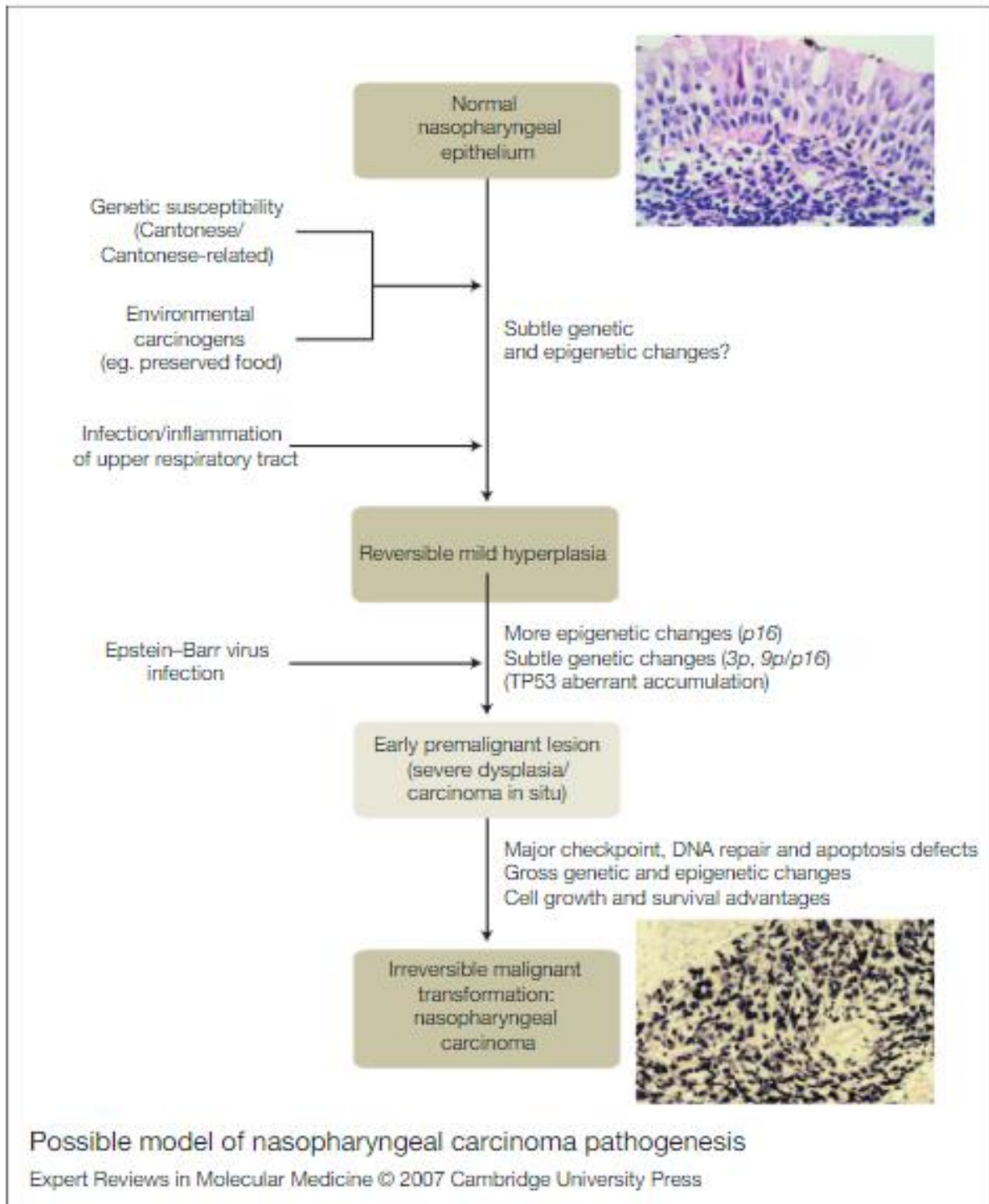
Virus Epstein-Barr yang ditransmisikan melalui saliva yang terinfeksi ke tempat pertama infeksinya, yaitu sel-sel epitel orofaring akan memasuki sel, bersifat menetap (persisten), tersembunyi (laten) dan sepanjang masa (long life). Hal ini membuat sel yang terinfeksi menjadi immortal melalui induksi transformasi pertumbuhan yang permanen. Infeksi EBV yang laten dan persisten tersebut pada KNF menunjukkan pola laten tipe II yang ditandai dengan ekspresi EBV nuclear antigen (EBNA) -1, latent membrane protein (LMP) -1, 2 dan EBVencoded RNA (EBER). LMP-1 merupakan gen laten EBV yang pertama ditemukan yang dapat mentransformasi galur sel dan merubah fenotip sel karena potensial onkogeniknya. LMP-1 merupakan onkogen virus yang mirip reseptor permukaan sel yang dapat mencegah sel yang terinfeksi EBV dari apoptosis dengan menginduksi protein anti-apoptotik seperti BCL-2, A20 dan MCL-1. LMP-1 juga terlibat dalam jalur

pensinyalan yang mengatur proliferasi sel dan apoptosis yaitu memicu progresifitas dan proliferasi sel melalui siklus sel (fase G1/S) dan inhibisi apoptosis. Gen p53 merupakan salah satu dari gen supresor tumor. Gen ini mendeteksi kerusakan DNA, membantu perbaikan DNA melalui penghentian fase G1 dari siklus sel dan memicu gen yang memperbaiki DNA. Sel yang mengalami kerusakan DNA dan tidak dapat diperbaiki diarahkan oleh p53 untuk mengalami apoptosis. Apabila terjadi kehilangan p53 secara homozigot, kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki dan mutasi akan terfiksasi pada sel yang membelah sehingga sel akan mengalami transformasi keganasan. Virus Epstein-Barr dapat mengikat protein p53 normal dan menghilangkan fungsi protektifnya (Asri, 2012).

2.3.4 Patogenesis

KNF terjadi akibat perubahan genetik yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan, baik virus maupun faktor kimiawi. Keterlibatan faktor kerentanan genetik dan delesi pada kromosom 3p/9p berperan pada tahap awal perkembangan kanker. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan genetik dapat dirangsang oleh karsinogen kimia di lingkungan yang menyebabkan transformasi epitel normal ke lesi pra-kanker tingkat rendah, seperti NPIN I dan II. Penemuan berikutnya menunjukkan bahwa infeksi laten virus EB berperan dalam progresi lesi pra-kanker tingkat rendah ke tingkat tinggi yaitu NPIN III. Infeksi laten virus EB juga berperan penting dalam proses seleksi klonal dan perkembangan lebih lanjut. Ekspresi bcl-2 yang terdapat di dalam sel displastik dari lesi pra-kanker tingkat tinggi (NPIN III) berperan dalam menghambat proses apoptosis. Kemudian faktor lingkungan, perubahan genetik seperti aktivasi telomerase, inaktivasi gen p16/p15, delesi kromosom 11q dan 14q juga berperan dalam tahap awal perkembangan KNF. Peran LOH (*Loss of Heterozygosity*) pada kromosom 14q dan overekspresi dari gen c-myc, protein ras dan p53 berperan dalam progresi karsinoma yang invasif. Selain itu, mutasi gen p53 dan perubahan genetik lainnya juga berperan dalam proses metastasis (Hasselt, 1999).

Gambar 2.4 Patogenesis Karsinoma Nasofaring (Tao, 2007)



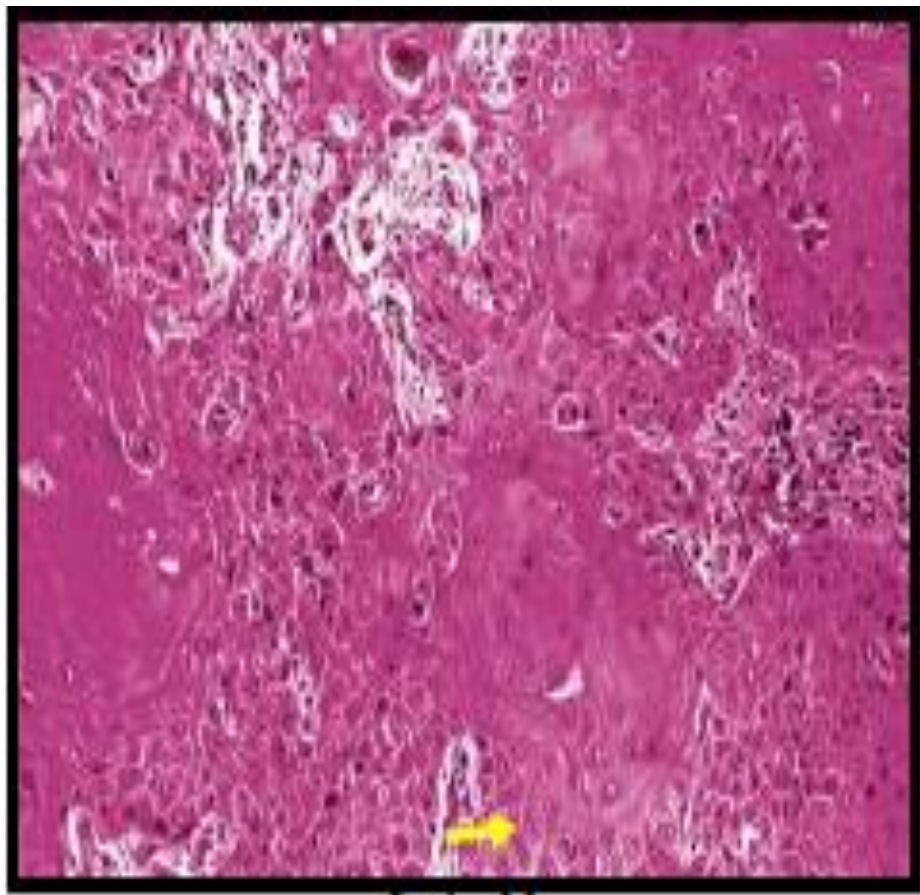
2.3.5 Histopatologi

Pada tahun 2005, WHO membagi KNF ke dalam tiga tipe, yaitu (Evlina *et al*, 2012):

1. Karsinoma sel skuamosa berkeratin (*keratinizing squamous cell carcinoma*). Dijumpai adanya diferensiasi dari sel skuamosa dengan

intercellular bridge atau keratinisasi. Tumor tumbuh dalam bentuk pulau-pulau yang dihubungkan dengan stroma yang desmoplastik dengan infiltrasi sel-sel radang limfosit, sel plasma, neutrofil, dan eosinofil yang bervariasi. Sel-sel tumor berbentuk polygonal dan berlapis. Sel-sel pada bagian tengah pulau menunjukkan sitoplasma eosinofilik yang banyak mengindikasikan keratinisasi.

Gambar 2.5 Karsinoma nasofaring tipe *keratinizing squamous cell carcinoma* disertai gambaran *intercellular bridges* (panah kuning) dan gambaran keratinisasi (Rosai, 2011)



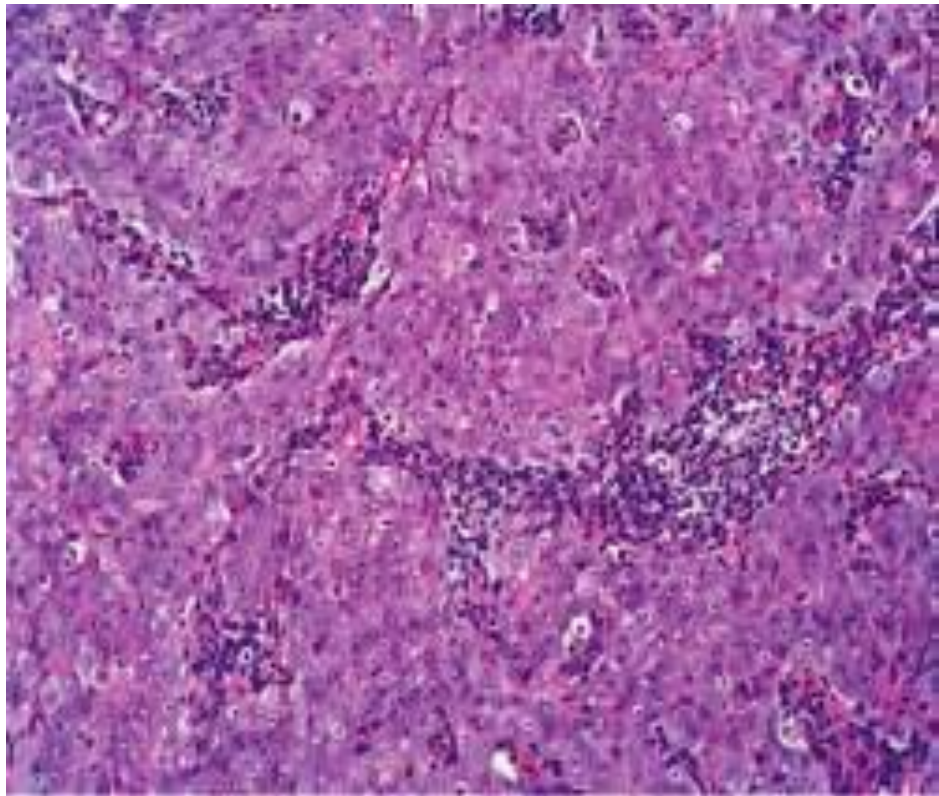
2. *Nonkeratinizing carcinoma*, terbagi atas *differentiated nonkeratinizing carcinoma* dan *undifferentiated carcinoma*.

Pada *differentiated nonkeratinizing carcinoma*, pemeriksaan histopatologi memperlihatkan gambaran stratified dan membentuk pulau-pulau. Sel-sel menunjukkan batas antar sel yang jelas dan terkadang dijumpai intercellular bridge yang samar-samar. Dibandingkan dengan *undifferentiated carcinoma* ukuran sel lebih

kecil, rasio inti sitoplasma lebih kecil, inti lebih hiperkromatik, dan anak inti tidak menonjol.

Pada *undifferentiated carcinoma*, gambarannya berupa kelompokan sel-sel berukuran besar yang tidak berdiferensiasi, batas sel tidak jelas, inti bulat sampai oval, vesicular inti. Beberapa sel tumor dapat berbentuk spindle. Dijumpai infiltrate sel radang dalam jumlah banyak, khususnya limfosit, sehingga dikenal juga sebagai *lymphoepithelioma*.

Gambar 2.6 Gambaran histologi karsinoma nasofaring tidak berdiferensiasi (Faisal, 2012)



3. *Basaloid squamous carcinoma* memiliki dua komponen, yaitu sel-sel basaloid dan sel-sel squamous. Sel-sel basaloid berukuran kecil dengan inti hiperkromatin dan tidak dijumpai anak inti dan sitoplasma sedikit. Tumbuh dalam pola solid dengan konfigurasi lobular dan pada beberapa kasus dijumpai adanya periphera palisading. Komponen sel-sel squamous dapat in situ atau invasif. Batas antara komponen basaloid dan squamous jelas.

2.3.6 Diagnosis

Ditegaskan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (Kemenkes, 2017).

2.3.6.1 Gejala Klinis

Stadium awal KNF sulit didiagnosis secara klinis karena lokasinya yang tersembunyi pada nasofaring dan karena gejala awalnya menyerupai infeksi saluran pernafasan atas. Penderita biasanya datang pada stadium lanjut saat sudah muncul benjolan pada leher, terjadi gangguan saraf, atau metastasis jauh. Gejala KNF berhubungan dengan lokasi anatomi tumor primer dan metastasis. Gejala yang sering muncul dapat dikelompokkan menjadi empat kategori (Rahman, 2014; Artha, 2017, Kemenkes 2017):

- 1) Gejala telinga: Gangguan pendengaran, otalgia, otonore dan tinitus. Gejala ini muncul karena gangguan fungsi tuba eustachius akibat tumor yang menutupi muara tuba atau perluasan tumor ke lateroposterior sehingga mengganggu kerja otot untuk membuka tuba. Jenis gangguan pendengaran yang timbul biasanya konduktif karena timbulnya otitis media efusi.
- 2) Gejala hidung: Sumbatan hidung yang progresif, epistaksis, post nasal drip bercampur darah.
- 3) Gejala Neurologi/Saraf: Gejala ini berhubungan dengan keterlibatan saraf-saraf kranial. Kejadian keterlibatan saraf kranial pada KNF sekitar 20%. Apabila tumor meluas ke superior akan melibatkan saraf III sampai VI, dan apabila perluasan ke lateral dapat melibatkan saraf kranial IX sampai XII. Saraf kranial yang paling sering terlibat adalah III, V, VI dan XII.
- 4) Benjolan yang tidak nyeri di leher. Lebih dari 50% pasien KNF datang dengan keluhan benjolan di leher. Pembesaran kelenjer getah bening ini biasanya pada bagian atas leher, sesuai dengan lokasi tumor (ipsilateral), namun tidak jarang bilateral. Gejala lain dapat berupa gejala umum adanya keganasan seperti penurunan berat badan dan anoreksia.^{2,3} Gejala dini KNF sering tidak spesifik dan luput dari perhatian, pasien sebagian besar datang ketika sudah ada benjolan di leher dan umumnya stadium lanjut.

2.3.6.2 Pemeriksaan Patologi

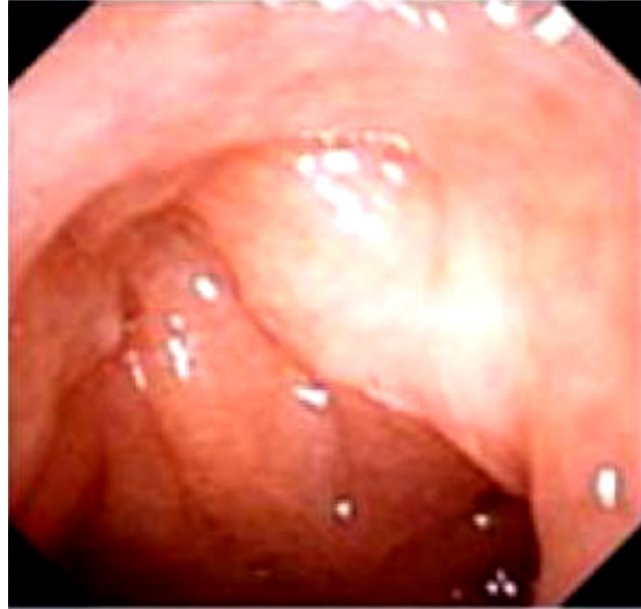
Karsinoma nasofaring dibuktikan melalui pemeriksaan patologi anatomi dengan spesimen berasal dari biopsi nasofaring. Hasil biopsi menunjukkan jenis keganasan dan derajat diferensiasi. Pengambilan spesimen biopsi dari nasofaring dapat dikerjakan dengan bantuan anestesi lokal ataupun dengan anestesi umum. Untuk Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJH) atau biopsi insisional/eksisional kelenjar getah bening leher bukan merupakan diagnosis pasti. Biopsi dilakukan dengan menggunakan tang biopsi yang dimasukkan melalui hidung atau mulut dengan tuntunan rinoskopi posterior atau tuntunan nasofaringoskopi rigid/fiber. Eksplorasi nasofaring dengan anestesi umum dilakukan jika dari biopsi dengan anestesi lokal tidak didapatkan hasil yang positif sedangkan gejala dan tanda yang ditemukan menunjukkan ciri karsinoma nasofaring, atau suatu kanker yang tidak diketahui primernya (Unknown Primary Cancer). Prosedur eksplorasi nasofaring dengan anestesi umum dapat langsung dikerjakan pada penderita anak, penderita dengan keadaan umum kurang baik, keadaan trismus sehingga nasofaring tidak dapat diperiksa, penderita yang tidak kooperatif, dan penderita yang laringnya terlampau sensitif, atau dari CT Scan paska kemoradiasi/ CT ditemukan kecurigaan residu /rekuren, dengan Nasoendoskopi Nasofaring menonjol. Apabila Pembesaran kelenjar leher yang diduga keras sebagai metastasis tumor ganas nasofaring yaitu, internal jugular chain superior, posterior cervical triangle node, dan supraclavicular node jangan di biopsi terlebih dulu sebelum ditemukan tumor induknya. Yang mungkin dilakukan adalah Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJH). Bila penderita karsinoma nasofaring memiliki nilai serologik positif namun pada pemeriksaan patologi negatif maka tidak dapat dianggap sebagai penderita karsinoma nasofaring (Kemenkes, 2017; Chani, 2018).

2.3.6.3 Pemeriksaan Nasofaring

Untuk pemeriksaan fisik kita bisa menggunakan cara tidak langsung yaitu dengan menggunakan rinoskopi posterior dan cara langsung nasofaringoskopi dengan alat endoskop/ nasofaringoskop kaku (*rigid nasopharyngoscope*). Pemeriksaan ini dilakukan untuk melihat bagaimana

keadaan masa di nasofaring kedua alat tersebut dapat di pasang melalui mulut ataupun hidung (Chani, 2018).

Gambar 2.7 Gambaran nasofaringoskopi menunjukkan adanya massa pada atap nasofaring (Wang, 2011)



Dengan pemeriksaan rinoskopi posterior sering ditemukan kesulitan karena yang dilihat hanya berupa gambaran atau bayangan yang ada di kaca. Pada kasus yang sulit, diperlukan pemeriksaan dengan teknik nasofaringoskopi, dan jika perlu digunakan anestesi lokal. *Flexible fibrescope* atau endoskop *Hopkins* kaku 00 dan 300 cukup baik dipakai untuk pemeriksaan nasofaring secara lebih rinci. Dengan alat ini dapat dideteksi seluruh permukaan rongga hidung dan nasofaring (Munir, 2009).

2.3.6.4 Pemeriksaan Radiologi

Proses penentuan stadium dilakukan setelah diagnosis secara histopatologi sudah ditegakkan yaitu dengan evaluasi pencitraan. Pemeriksaan pencitraan dengan tomografi komputer (*CT scan*) dan resonansi magnetik (MRI) berguna untuk menilai perluasan tumor dan keterlibatan kelenjar regional. MRI lebih sensitif dalam menilai keterlibatan jaringan lunak dan penyebaran perineural sehingga menjadi pilihan dalam mengevaluasi penyebaran lokoregional. Pemeriksaan *CT scan* meskipun dapat membedakan erosi tulang kortikal, MRI dapat melihat perubahan pada struktur sumsum tulang yang mengindikasikan adanya keterlibatan tulang. Pemeriksaan pencitraan tidak dapat membedakan antara KNF dan keganasan

lainnya, sehingga fungsinya adalah untuk pemetaan tumor dalam menilai perluasan lokal dan metastasis servikal. Keterlibatan kelenjar regional juga dinilai menggunakan CT atau MRI mengingat sebagian besar pasien KNF datang sudah dengan pembesaran kelenjar leher. Oleh karena itu, evaluasi kelenjar merupakan hal yang esensial dan mempengaruhi rencana pengobatan (Faisal, 2012).

Penggunaan *fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET)/CT* menjadi populer saat ini dalam menilai abnormalitas yang tidak jelas pada CT atau MRI. PET/CT memadukan teknologi PET (*Positron Emission Tomography*) dengan CT untuk menghasilkan gambar dalam 2 dan 3 dimensi. Suatu jenis analog glukosa yaitu *fluorodeoxyglucose (FDG)* disuntikkan ke dalam tubuh pasien melalui intravena karena sel kanker mempunyai metabolisme glukosa yang tinggi sehingga menangkap FDG sangat banyak dibanding sel normal. PET/CT telah menjadi salah satu pilihan dalam menentukan stadium KNF, terutama pada kondisi N2-N3 dan pada keadaan KNF stadium IIIIV untuk mencari kemungkinan metastasis. Penggunaan PET/CT mempunyai tingkat akurasi 95.3%, spesifisitas 100% dan sensitifitas 85.7% dibandingkan dengan *CT scan* dan MRI dengan tingkat akurasi 65.5%, spesifisitas 79.4% dan sensitifitas 64.7%, dan PET/CT lebih unggul daripada pemeriksaan pencitraan konvensional dalam hal penentuan stadium N dan M, serta dalam monitoring efektifitas hasil dari penatalaksanaan (Faisal, 2012).

2.3.6.5 Pemeriksaan Serologi

Pada penderita KNF, dijumpai kadar antibodi IgG dan IgA yang tinggi terhadap protein-protein EBV. Tingginya respons IgA terhadap protein EBV merupakan ciri khas KNF, karena keganasan ini terjadi di sel epitel (mukosa) nasofaring. Beberapa studi di Cina dan Taiwan menunjukkan bahwa subjek normal dengan titer antibodi relatif serupa penderita KNF memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi KNF. Oleh penelitian-penelitian tersebut serologi dipergunakan sebagai metode penegakan diagnosis KNF yang bersifat tidak invasif. Metode standar serodiagnosis EBV pada KNF adalah immunofluorescence assay (IFA), tetapi metode ini tidak praktis, subjektif dan relatif mahal. Pemeriksaan ELISA IgA (EBNA1+VCAP-18) merupakan metode yang sudah dikembangkan, tetapi

aplikasi ELISA hanya dapat dilakukan di laboratorium menengah, memerlukan kecakapan teknis yang memadai dan memerlukan waktu beberapa jam untuk mengetahui hasilnya (Herdini *et al.*, 2011).

Virus Epstein-Barr biasanya ditemukan pada *undifferentiated carcinoma* dan *nonkeratinizing squamous cell carcinoma*. Virus ini mengandung antigen virus, antara lain EBV-VCA, EA, LMA 1-6 dan EBNA 1-3. Pemeriksaan serologi dilakukan untuk mendeteksi antibodi yang terbentuk yaitu IgA anti EBV-VCA, IgA anti EBV-EA, antibodi terhadap antigen membran, antibodi terhadap inti virus (*Epstein Barr Nuclear Antigen/EBNA*), antibodi terhadap EBV-Dnase dan *antibody dependent cellular cytotoxicity* (ADCC). Pada pasien KNF dapat dideteksi antibodi IgG yang ditemukan pada awal infeksi virus dan antibodi IgA yang ditemukan pada kapsid antigen virus. Ig A anti VCA adalah antibodi yang paling spesifik untuk diagnosis dini KNF dan dapat dipakai sebagai tumor marker. Antibodi ini dianggap positif bila titernya > 5 . Kadang-kadang titernya meninggi sebelum gejala KNF timbul. Antibodi IgA terhadap *viral capsid antigen* EBV ternyata lebih spesifik dibandingkan dengan IgG. Pembentukan IgA anti EBV-VCA terjadi setelah sintesis DNA virus, dengan demikian antibodi ini berkaitan dengan fase lanjut dari infeksi virus EB. Imunoglobulin A anti VCA ini akan tetap ada seumur hidup, titernya akan meningkat sesuai dengan stadium penyakitnya. Imunoglobulin A anti EBV-VCA ini dapat merupakan pertanda tumor (*tumor marker*) yang spesifik untuk deteksi KNF terutama pada stadium dini (nilai diagnostik), memantau hasil pengobatan dan memperkirakan kekambuhan (nilai prognostik) (Dewi, 2010).

IgG anti EBV-EA terbentuk sebelum sintesis DNA virus yaitu pada fase dini siklus replikasi virus. Adanya kenaikan titer IgG anti EBV-EA sudah ditemukan sebelum metastasis secara klinik terjadi. Titer IgG anti EBV-EA dianggap positif bila $\geq 1/80$. Berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi, IgG anti EBV-EA dapat dibedakan menjadi 2 tipe yaitu tipe terbatas (*EA-restricted*) dan tipe menyebar (*EA-diffuse*). Penurunan titer IgG anti EBV-EA (D) didapatkan pada semua penderita KNF yang telah mendapatkan pengobatan dengan radiasi dan tidak pada penderita dengan kanker kepala dan leher lainnya. Bila titernya meningkat lagi harus dicurigai adanya kekambuhan atau metastasis. Dengan demikian pemeriksaan IgG anti

EBVEA lebih berguna untuk menentukan perjalanan penyakit dan prognosis KNF (Dewi, 2010).

Fachiroh membandingkan beberapa uji serologi pada penderita KNF dengan populasi sehat sebagai kontrol. Hasilnya menunjukkan bahwa uji serologi antibodi IgA EBNA1 memiliki sensitivitas 88,5% dan spesifisitas 80,1%, sementara serologi antibodi IgA VCA p-18 memiliki sensitivitas sebesar 79,8% dan spesifisitas 70,9%. Kombinasi serologi antibodi IgA (EBNA1+VCA p-18) memiliki sensitivitas 90,1% dan spesifisitas 85,4%. Dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi, maka IgA (EBNA1+VCA p-18) dengan karakter KNF dapat digunakan sebagai alat skrining KNF yang lebih peka terutama pada penderita dengan gejala-gejala kronis di daerah kepala dan leher (Fachiroh *et al*, 2004; Herdini *et al.*, 2011)

2.3.7 Stadium

Menentukan stadium dipakai sistem TMN (sistem tumorkelenjar-metastasis) menurut American Joint Committee on Cancer (AJCC)/UICC (Union Internationale Contre Cancer) 2010.

Tabel 2.1 Klasifikasi Stadium Karsinoma Nasofaring (AJCC, 2010)

Keadaan Tumor Primer (T)	Batasan
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak terdapat tumor primer.
Tis	Karsinoma in situ.
T1	Tumor terbatas pada nasofaring atau meluas ke orofaring dan/atau kavitas nasal, tanpa ekstensi parafaringeal.
T2	Tumor meluas ke parafaringeal.
T3	Tumor masuk ke struktur tulang pada dasar tengkorak dan/atau sinus paranasal.
T4	Tumor dengan perluasan intrakranial, hipofaring, orbita, atau infratemporal fossa.
Kelenjar Getah Bening Regional (N)	Batasan
Nx	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai.
N0	Tidak terdapat metastasis ke kelenjar getah bening regional.
N1	Metastasis unilateral di kelenjar getah bening servikal, 6cm atau kurang di atas fosa supraklavikula, atau keterlibatan kelenjar getah bening retrofaringeal bilateral atau unilateral, < 6 cm pada dimensi terbesarnya.
N2	Metastasis bilateral di kelenjar getah bening, 6 cm atau kurang dalam dimensi terbesar diatas fosa supraklavikula
N3	Metastasis di kelenjar getah bening, ukuran > 6 cm.
N3a	Ukuran > 6 cm
N3b	Perluasan ke fosa supraklavikula
Metastasis Jauh (M)	Batasan
Mx	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Metastasis jauh.

Berdasarkan TNM (sitem tumor-kelenjar-metastasis) tersebut, stadium penyakit dapat dikelompokkan berdasarkan American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010.

Tabel 2.2 Stadium Karsinoma Nasofaring (AJCC, 2010)

Stadium	Keadaan Tumor Primer	Kelenjar Getah Bening Regional	Metastasis Tumor
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium III	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
Stadium IVA	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
Stadium IVB	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadium IVC	Semua T	N3	M0
Stadium IVC	Semua T	Semua N	M1

Keterangan:

1. Stadium 0 : Tumor terbatas di nasofaring, tidak ada pembesaran, tidak ada metastasis jauh.
2. Stadium II : Tumor terbatas di nasofaring, metastasis kelenjar getah bening unilateral, dengan ukuran terbesar kurang atau sama dengan 6 cm, diatas fossa supraklavikula, tidak ada metastasis jauh. Terjadi perluasan tumor ke rongga hidung tanpa perluasan ke parafaring, metastasis kelenjar getah bening unilateral. Disertai perluasan ke parafaring, tidak ada pembesaran dan metastasis kelenjar getah bening unilateral, dengan ukuran terbesar kurang atau sama dengan 6 cm, di atas fossa supraklavikula, tidak ada metastasis jauh.
3. Stadium III : Tumor terbatas di nasofaring, metastasis kelenjar getah bening bilateral, dengan ukuran terbesar kurang atau sama dengan 6 cm, diatas fossa supraklavikula, dan tidak ada metastasis jauh.
4. Stadium IVA : Tumor dengan perluasan intrakranial dan / atau terdapat keterlibatan saraf kranial, fossa infratemporal, hipofaring, orbita atau

ruang mastikator. Tidak ada pembesaran dan metastasis kelenjar getah bening unilateral serta metastasis kelenjar getah bening bilateral, dengan ukuran terbesar kurang atau sama dengan 6 cm, diatas fossa supraklavikula. Tidak ada metastasis jauh.

5. Stadium IVB : Tumor primer, tidak tampak tumor, tumor terbatas di nasofaring, tumor meluas ke jaringan lunak, perluasan tumor ke orofaring dan / atau rongga hidung tanpa perluasan ke parafaring, disertai perluasan ke parafaring, tumor menginvasi struktur tulang dan / atau sinus paranasal, tumor dengan perluasan intrakranial dan / atau terdapat keterlibatan saraf kranial, fossa infratemporal, hipofaring, orbita atau ruang mastikator. Metastasis kelenjar getah bening bilateral dengan ukuran lebih besar dari 6 cm, atau terletak di dalam fossa supraklavikula. Tidak ada pembesaran.
6. Stadium IVC : Tumor primer, tidak tampak tumor, tumor terbatas di nasofaring, tumor meluas ke jaringan lunak perluasan tumor ke rongga hidung tanpa perluasan ke parafaring. Bisa jadi disertai perluasan ke parafaring, tumor menginvasi struktur tulang dan atau sinus paranasal, tumor dengan perluasan intrakranial dan atau terdapat keterlibatan saraf kranial, fossa infratemporal, hipofaring, orbita atau ruang mastikator. Selain itu dapat juga pembesaran kelenjar getah bening regional, pembesaran kelenjar getah bening tidak dapat dinilai, tidak ada pembesaran, metastasi kelenjar getah bening unilateral, dengan ukuran terbesar kurang atau sama dengan 6 cm, diatas fossa supraklavikula, metastasis kelenjar getah bening bilateral, dengan ukuran terbesar kurang atau sama dengan 6 cm, diatas fossa supraklavikula, Metastasis kelenjar getah bening bilateral dengan ukuran lebih besar dari 6 cm, atau terletak di dalam fossa supraklavikula, ukuran lebih dari 6 cm, di dalam supraklavikula, dan terdapat metastasis jauh (Soepardi *et al*, 2012).

2.3.8 Penatalaksanaan

Terapi dapat mencakup radiasi, kemoterapi, kombinasi keduanya, dan didukung dengan terapi simptomatik sesuai dengan gejala. Sebelum dilakukan terapi radiasi dan kemoterapi dilakukan persiapan pemeriksaan gigi, mata, dan neurologi. Penderita dengan status performa kurang baik atau penderita yang status performanya menurun selama pengobatan, disarankan

rawat inap agar dapat dilakukan monitor ketat untuk mencegah timbulnya efek samping yang berat (Kemenkes, 2017).

2.3.8.1 Radioterapi

Radioterapi sebagai *gold standard* untuk KNF sudah dimulai sejak lama (sekitar tahun 1930-an). Hasil radioterapi untuk KNF dini sebenarnya cukup baik, respon lengkap sekitar 80%-100%. Sedangkan untuk KNF stadium lanjut loko-regional, respon radioterapi menurun tajam dengan angka ketahanan hidup 5 tahun yang kurang dari 40%. Respon tumor terhadap radioterapi secara keseluruhan (*overall response rate / ORR*) sebesar 25%-65%. Pertimbangan pemilihan radiasi sebagai pengobatan pilihan utama untuk KNF terutama didasarkan fakta bahwa secara histopatologis kebanyakan (75%-95%) KNF dari jenis karsinoma *undifferentiated* (WHO tipe 3) dan karsinoma non keratinisasi (WHO tipe 2) yang sangat radiosensitif. Alasan lainnya adalah faktor anatomi nasofaring yang terletak didasar tengkorak dengan banyak organ vital menyebabkan tindakan pembedahan ekstensif untuk memperoleh daerah bebas tumor (*free margin*) sangat sulit dikerjakan (Kentjono, 2003).

Radioterapi dalam tatalaksana kanker nasofaring dapat diberikan sebagai terapi kuratif definitif dan paliatif. Radioterapi kuratif definitif pada stadium dini sebagai modalitas terapi tunggal dapat diberikan pada kanker nasofaring T1N0M0 (NCCN Kategori 2A), konkuren bersama kemoterapi (kemoradiasi) pada T1N1-3, T2-T4 N0-3 (NCCN kategori 2A). Radiasi diberikan dengan sasaran radiasi tumor primer dan KGB leher dan supraklavikula kepada seluruh stadium (I, II, III, IV lokal). Radiasi dapat diberikan berupa radiasi eksterna, radiasi intrakaviter, dan booster sebagai tambahan. Radiasi eksterna yang mencakup *gross tumor* (nasofaring) beserta kelenjar getah bening leher, dengan dosis 66 Gy pada T1-2 atau 70 Gy pada T3-4; disertai penyinaran kelenjar supraklavikula dengan dosis 50 Gy. Selain itu, radiasi intrakaviter dapat diberikan sebagai radiasi booster pada tumor primer tanpa keterlibatan kelenjar getah bening, diberikan dengan dosis (4x3 Gy), sehari 2x. Selanjutnya, bila diperlukan booster pada kelenjar getah bening diberikan penyinaran dengan elektron (Kemenkes, 2017).

Respon KNF terhadap radioterapi yang berupa respon lengkap (RL) dilaporkan sebesar 43%-65%, respon sebagian (RS) 24%-30%, tidak ada

respon (TR) 3,5%-20% dan tumor makin progresif (P) sebesar 0-15%. Respon radioterapi untuk KNF stadium dini sangat baik yaitu *complete local clearance* (RL) untuk T1 sebesar 96% dan T2 sebesar 88%. Pada KNF stadium lanjut, kegagalan radioterapi dalam memberantas sel kanker secara lokal maupun regional (*loco-regional failure*) sangat tinggi yaitu sekitar 40%-80%. Seiring dengan kemajuan dibidang IPTEKDOK yang didukung laporan hasil penelitian dari para ahli, saat ini telah diketemukan beberapa cara meningkatkan *tumour control* pada penderita KNF, yaitu (Kentjono, 2003):

- 1) Radioterapi (2 DRT) dengan teknik pemberian radiasi yang dipercepat (*accelerated fractionation radiotherapy*)
- 2) *Dose escalation* (mis. *stereotactic radiotherapy boost, intracavitary brachytherapy*)
- 3) *3-dimensional radiation therapy* (3 DRT) atau *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT)
- 4) Kombinasi kemoterapi dan radioterapi (2 DRT/3 DRT/IMRT)
- 5) Pembedahan tumor rekuren

Saat ini, terdapat kemajuan dalam metode pemberian radioterapi, yaitu dengan IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*). Dengan IMRT ini, memungkinkan pemberian dosis radiasi konformal pada target terapi melalui optimalisasi intensitas beberapa beam. Kelebihan dari IMRT diantaranya ialah memiliki kemampuan untuk memberikan radioterapi konformal pada target yang tidak beraturan (*irreguler*) dan hal ini sangat dibutuhkan pada KNF yang disekitarnya terdapat banyak struktur vital seperti batang otak dan medula spinalis. Teknik ini juga dilaporkan dapat meningkatkan kontrol terhadap tumor dan bisa menurunkan risiko komplikasi (Rahman, 2014).

2.3.8.2 Kemoterapi

Indikasi pemberian kemoterapi pada karsinoma nasofaring antara lain stadium lanjut lokoregional, disertai atau dicurigai adanya metastasis jauh, tumor persisten dan rekuren. Kemoterapi biasanya diberikan pada kasus rekuren atau yang telah mengalami metastasis jauh sebagai alternatif terapi terakhir yang sudah diakui sebagai indikasi standar. Banyak macam regimen kemoterapi yang dapat digunakan untuk mengobati tumor ganas didaerah

kepala leher. Obat anti kanker yang paling sering digunakan dan diteliti adalah kombinasi Cisplatin dan 5-Fluorouracil. Pemberian kedua obat ini bersamaan dengan radioterapi pada KNF loko-regional lanjut didapatkan *overall response rate* yang tinggi yaitu 80% - 93%, dan RL 54%, bahkan pada stadium metastasis didapatkan ORR sebesar 30 - 35%. Berdasarkan waktu pemberian kemoterapi terhadap radioterapi dibedakan menjadi induction/neoadjuvan (sebelum), konkuren (selama radiasi) dan adjuvan (setelah radioterapi) (Kentjono, 2003; Rahman, 2014).

Terapi sistemik pada karsinoma nasofaring yaitu dengan kemoradiasi dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvant, yaitu Cisplatin + RT diikuti dengan Cisplatin/5-FU atau Carboplatin/5-FU. Dosis preparat platinum based 30-40 mg/m² sebanyak 6 kali, setiap seminggu sekali. Adapun terapi sistemik pada karsinoma nasofaring kasus rekuren/metastatik adalah (Kemenkes, 2017):

1. Terapi Kombinasi • Cisplatin or carboplatin + docetaxel or paclitaxel
 - Cisplatin/5-FU
 - Carboplatin
 - Cisplatin/gemcitabine
 - Gemcitabine
 - Taxans + Patinum +5FU
2. Terapi Tunggal • Cisplatin
 - Carboplatin
 - Paclitaxel
 - Docetaxel
 - 5-FU
 - Methotrexate
 - Gemcitabine

Berdasarkan NCCN tahun 2015, KNF stadium dini (T1N0M0) memiliki terapi definitif radioterapi dengan dosis 66 – 70 Gy selama 6–7 sebagai pilihan utama dalam pengobatan. Stadium lokal lanjut (T1, N1-3; T2-T4,N0-3) dapat dilakukan kemoradiasi konkuren dengan dosis radiasi 70 Gy selama 7 minggu diikuti adjuvan kemoterapi, kemoradiasi konkuren tanpa diikuti adjuvan kemoradiasi, atau kemoterapi induksi diikuti kemoradiasi.

KNF stadium lanjut dengan metastasis diterapi dengan kemoterapi kombinasi berbasis platinum atau pilihan kemoradiasi konkuren (Faisal, 2012).

Pada studi randomisasi awal, pemberian kemoterapi induksi merupakan studi yang paling sering dilakukan. Berdasarkan rasional bahwa induksi kemoterapi mengurangi ukuran tumor lokoregional sebelum radiasi, dan juga pemberian terapi sistemik dapat mengeradikasi mikrometastasis. Suatu studi randomisasi fase III yang membandingkan antara konkuren cisplatin 40 mg/m² per minggu plus radioterapi dengan radioterapi saja terhadap 350 pasien kanker nasofaring stadium lokoregional lanjut diperoleh angka kesintasan hidup 5 tahun untuk yang mendapat terapi radiasi saja sebesar 58.6% (CI 95%= 50.9% - 66.2%) dan untuk yang mendapat konkuren kemoradiasi sebesar 70.3% (CI 95%= 63.4% - 77.3%). Dari studi tersebut disimpulkan bahwa pemberian konkuren kemoterapi setiap minggu merupakan strategi terapi standar yang cukup menjanjikan pada pasien kanker nasofaring stadium lokoregional lanjut (Faisal, 2012).